



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی

بوشهر

دانشکده پزشکی

گزارش نهایی پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی

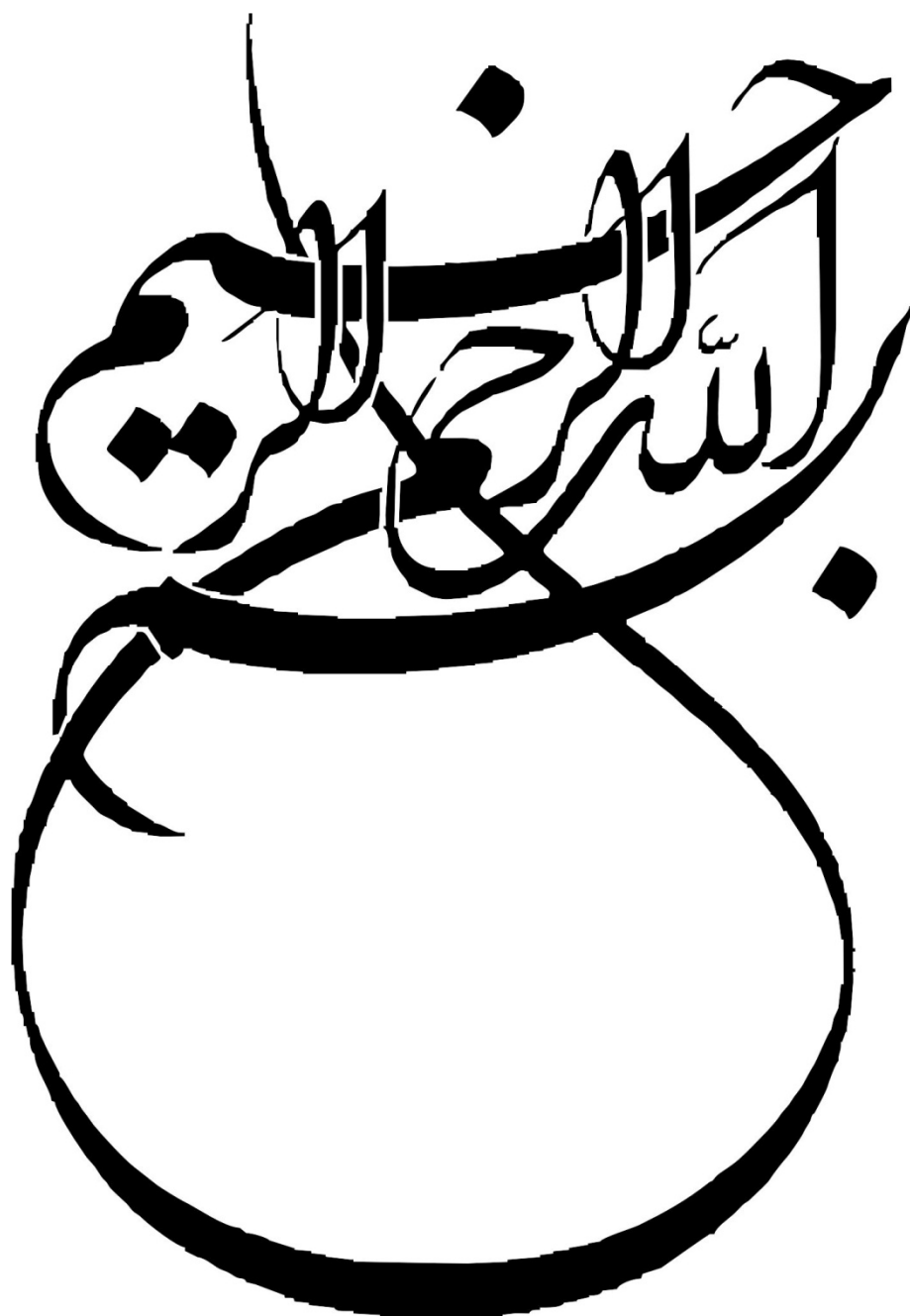
بررسی همبستگی سطح CRP فراحساس با میزان تراکم

استخوان در زنان یائسه جمعیت طبیعی بندر بوشهر

دانشجو: اسماعیل احمدی

استاد راهنما: دکتر ایرج نبی پور دانشیار بخش داخلی

استاد مشاور: دکتر کتایون وحدت استادیار بخش عفونی



بی کران سپاسم به
درگاه حق

او که

قطره ای از اقیانوس بی

منتهای علم خود را بر من عنایت فرمود

تا پیوسته

مشتاق بهره گیری از

قطره های دیگر باشم

تقدیم به پدر و مادرم
که قلم توانای سپاسگزاریشان نیست
و خواهرانم
که بر بلندای مهر و شکیب و همدلی مشوق و پشتیبانم
بوده اند

و تقدیم به تمامی بیمارانی که به بهای دردشان
آموختم

با تشکر و سپاس صمیمانه از
جناب آقای دکتر نبی پور و سرکار خانم دکتر وحدت
که بی دریغ مرا یاری و راهنمایی نمودند

و با تشکر از جناب آقای دکتر جتویی ریاست محترم
دانشکده پزشکی و جناب آقای دکتر اسدی

چکیده

: هدف ما در این مطالعه تعیین همبستگی میان CRP فراحساس (hs-CRP) با تراکم معدنی استخوان (BMD) و مارکرهاى بیوشیمیایی بازگردش استخوان در یک گروه بزرگ از زنان یائسه جمعیت طبیعی بوده است.

: در راستای مطالعه اپیدمیولوژیکی بزرگ، مطالعه چند مرکزی پوکی استخوان ایران (IMOS)، ۳۸۱ زن یائسه سالم (۵۸/۶±۷/۴ ساله) به طور اتفاقی از ۱۳ خوشه در بندر بوشهر انتخاب شدند. CRP فراحساس، CrossLaps سرم، از محصولات ناشی از تخریب تلوپتیدهای انتهای C کلاژن نوع ۱، و استئوکلسین به کمک تست ایمونوسوربانت متصل شونده به آنزیم با حساسیت بالا اندازه گیری شدند. BMD با استفاده از روش جذب سنجی دوگانه انرژی اشعه X در مهره های کمری (L2-L4) و پروگزیمال فمور اندازه گیری شد.

: میانگین هندسی (± خطای استاندارد) لگاریتم hs-CRP سرم برای تمام زنان یائسه ۱/۶۹۸±۱/۰۵۴ بود. در آنالیزهای مطابق با سن، بین hs-CRP سرم و BMD در مهره های کمری و پروگزیمال فمور همبستگی قابل توجهی وجود داشت (به ترتیب $P<0.0001$, $r=0.18$ و $P<0.0001$, $r=0.18$). آنالیز چارکهای لگاریتم hs-CRP با آلکالین فسفاتاز و لگاریتم استئوکلسین و CrossLaps هیچگونه همبستگی را بین آنها آشکار ننمود.

: hs-CRP سرم با تراکم معدنی استخوان همبستگی دارد، اما هیچ ارتباطی بین hs-CRP و مارکرهاى بیوشیمیایی ساخت و تخریب استخوان وجود ندارد. به نظر می رسد التهاب سیستمیک سباب کلینیکی احتمالاً از طریق اثر بر توازن ساختاری (remodeling balance) در واحدهای ریز ساختاری استخوان، و نه مستقیماً بر ساخت و تخریب استخوان، در کاهش توده استخوانی در زنان یائسه شرکت دارد.

واژه های کلیدی: زنان یائسه، CRP فراحساس، تراکم معدنی استخوان، مارکرهاى بیوشیمیایی استخوان

فهرست مطالب

۱	فصل اول: مقدمه
۲	۱- کلیات
۲	۱-۱- ساختار و عملکرد اسکلت
۴	۱-۲- اپیدمیولوژی
۸	۱-۳- پاتوفیزیولوژی
۱۲	۱-۴- تشخیص
۱۴	۱-۵- علایم بالینی
۱۷	۱-۶- پیشگیری و درمان
۲۱	۱-۷- C-reactive protein
۲۳	۱-۸- CRP و استئوپروز
۲۴	۲- بیان مسئله
۲۵	۳- اهداف
۲۶	فصل دوم: مروری بر متون
۳۱	فصل سوم: مواد و روش کار
۳۲	۳-۱- نمونه گیری از اجتماع و تستهای اولیه
۳۳	۳-۲- اندازه گیری ها
۳۴	۳-۳- آنالیز آماری
۳۶	فصل چهارم: نتایج
۴۰	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری
۴۶	منابع
۵۵	خلاصه انگلیسی
۵۶	پیوست

فهرست جداول

۱۲	جدول ۱-۱- علل ثانویه استئوپروز
۱۳	جدول ۱-۲- تعریف استئوپروز سازمان بهداشت جهانی
۱۵	جدول ۱-۳- مارکهای بیوشیمیایی بازگردش استخوانی
۳۸	جدول ۴-۱- مشخصات پایه مرتبط با استخوان جمعیت زنان یائسه ایران
	جدول ۴-۲- میانگین های متناسب با سن تراکم استخوان و مارکهای بیوشیمیایی بازگردش استخوانی
۳۹	۳۸۱ زن یائسه ایرانی بوسیله چارکهای CRP فراحساس

فصل اول

مقدمه

۱- کلیات

۱-۱- ساختار و عملکرد اسکلت

اسکلت بدن یکی از بزرگترین سیستمهای بدن می باشد، که دو عملکرد نگهداری ساختمان بدن و مهیا کردن یک منبع ذخیره مواد معدنی و پروتئین را به عهده دارد. اختلال در تعادل بین ساختار و عملکرد ذخیره ای سیستم اسکلتی در پاتوژنز بیماریهای متابولیک نقش مهمی دارد. این ارگان متشکل از ماتریکس مینرالیزه و یک قسمت کوچک اما بسیار فعال سلولی است (۱).

سه نوع سلول اصلی در تشکیل، جذب و بازسازی استخوان نقش دارند. استئوبلاستها با سنتز و ترشح کلاژن نوع ۱، پروتئینهای همراه و مولکولهای کوچک که ماتریکس را می سازند مشخص می شود. استئوسیتها استئوبلاستهای بالغی هستند که ترشح ماتریکس و مینرالیزاسیون بعدی را کامل کرده و توسط استخوان کورتیکال احاطه می شود. استئوکلاستها سلولهای بزرگ و چند هسته ای هستند که مسئول جذب استخوان می باشند (۲).

۵۰ درصد وزن خشک ماتریکس استخوان را ماده غیر آلی استخوان تشکیل می دهد، بویژه کلسیم و فسفر در این ماده آلی فراوانند. ماده آلی ماتریکس استخوان از کلاژن نوع ۱ و ماده ای که حاوی انباشتهای پروتئوگلیکانی و چندین گلیکوپروتئین ساختمانی ویژه است تشکیل شده است. گلیکوپروتئینهای استخوان احتمالاً عهده دار تسریع کلسیفیکاسیون ماتریکس استخوان هستند. همراهی مواد معدنی با فیبرهای کلاژن، سبب سختی و پایداری بافت استخوان می شود. چنانچه استخوانی دکلسیفیه شود شکل آن حفظ اما همانند یک تاندون، انعطاف پذیر می شود. برداشت مواد آلی ماتریکس نیز باعث حفظ شکل اولیه استخوان می شود اما

استخوان ترد و شکننده شده ، به هنگام استفاده به راحتی خرد می شود.

استخوان از دو راه تشکیل می شود، یکی از طریق مینرالیزاسیون مستقیم ماتریکسی که توسط استئوبلاستها ترشح شده است (استخوانی شدن داخل غشایی) و دیگری از طریق رسوب ماتریکس استخوانی روی یک ماتریکس غضروفی از پیش موجود (استخوانی شدن داخل غضروفی) است.

استخوانی شدن داخل غشایی که منشا تشکیل بیشتر استخوانهای پهن است در ضخامت بافت مزانشیمی صورت می گیرد. این فرایند در رشد استخوانهای کوتاه و ضخیم شدن استخوانهای پهن نیز نقش دارد. این فرایند هنگامی آغاز می شود که گروهی از سلولهای مزانشیمی به استئوبلاست تمایز می یابند و آنها ماتریکس استخوان را تولید و در پی آن، کلسیفیکاسیون صورت می گیرد.

استخوانی شدن داخل غضروفی درون قسمتی از غضروف هیالین که شکل آن شبیه مدل کوچکی از استخوانی است که قرار است تشکیل شود صورت می گیرد. این نوع استخوانی شدن اساساً عهده دار تشکیل استخوانهای کوتاه و دراز است. استخوانی شدن داخل غضروفی یک استخوان دراز شامل رویدادهای زیر است: ابتدا اولین بافت استخوانی به صورت یک استوانه توخالی پدید می آید و قسمت وسط قالب غضروف را احاطه می کند. این ساختار را که bone collar گویند از طریق استخوان سازی داخل غشایی درون پری کندریوم موضعی بوجود می آید. در مرحله بعد غضروف موضعی وارد یک فرایند دژنراتیو می شود که مشخصه آن مرگ برنامه ریزی شده سلول به همراه افزایش حجم سلول (هیپرتروفی) و کلسیفیکاسیون ماتریکس است. نتیجه این فرایند یک ساختار سه بعدی متشکل از بقایای ماتریکس غضروفی کلسیفیه شده است. عروق خونی از طریق سوراخهایی که از قبل توسط استئوکلاستها در bone collar پدید آمده به این

ناحیه نفوذ می کنند و سلولهای اجدادی استخوان ساز را به این قسمت می آورند. سپس استئوبلاستها به ماتریکس غضروبی کلسیفیه می چسبند و لایه هایی از استخوان اولیه را می سازند. بدین ترتیب مرکز اولیه استخوانی شدن بوجود می آید. سپس مرکز ثانویه استخوانی شدن در انتهای متورم قالب غضروبی (اپی فیز) پدید می آید. مرکز اولیه و ثانویه استخوانی شدن، در حین گسترش و قالب گیری مجدد حفراتی را پدید می آورند که به تدریج با مغز استخوان پر می شود (۳).

استئوپروز که به صورت کاهش توده استخوانی یا وجود شکستگی شکننده تعریف می شود (۴) هنگامی اتفاق می افتد که جفت های واحد بازسازی استخوان از یکدیگر جدا شوند به این معنی که تخریب استخوان از تشکیل استخوان پیشی می گیرد (۵). این کاهش بافت استخوانی با تخریب ساختار اسکلتی همراه است و موجب افزایش قابل ملاحظه در شکستگی خواهد شد. این عارضه در زنان پس از یائسگی شایع است اما در مردان و زنان دچار شرایط زمینه ای یا عوامل خطر ساز همراه با دمیترالیزه شدن استخوان نیز رخ می دهد. بر اساس توصیه سازمان بهداشت جهانی (WHO) استئوپروز به صورت کاهش یا افت دانسیته استخوان در حد $2/5$ انحراف معیار (SD) زیر حد میانگین برای بالغین سالم جوان با نژاد و جنس یکسان تعریف می شود که به این ترتیب به آن امتیاز $T - 2/5$ نیز گویند. مواردی که تا انتهای تحتانی محدوده نرمال جوانی افت می کنند (امتیاز T بیش از SD ۱ زیر میانگین) از تراکم استخوانی پایینی برخوردارند و به عنوان افراد در خطر افزایش یافته استئوپروز در نظر گرفته می شوند (۴).

۱-۲- اپیدمیولوژی

استئوپروز به عنوان یک مشکل سلامت عمومی مهم در ایالات متحده آمریکا شناخته می شود که تقریباً ۲۴ میلیون

آمریکایی را درگیر می کند، که ۲۰-۱۵ میلیون نفر از آنها را زنان بالای ۴۵ سال تشکیل می دهد. شکستگی استخوان عمده ترین علت مرگ و میر همراه با استئوپروز است. مکانهای معمول شکستگی ساعد، لگن و مهره ها می باشد (۶). در ایالات متحده حدود ۳۵۰۰۰۰ شکستگی لگن، نزدیک به یک میلیون شکستگی مهره و ۲۰۰۰۰۰ شکستگی ساعد در طی سال رخ می دهد (۵). آسیبهای ناشی از استئوپروز و عوارض آن منجر به بستری های طولانی مدت و افزایش وابستگی و نیز افزایش میزان افسردگی و کاهش در کیفیت زندگی می شود. این بیماری خسارات شخصی و اقتصادی بسیار کلان را به همراه دارد به گونه ای که در یک برآورد که در سال ۱۹۹۵ انجام شد سالانه بالغ بر ۱۳/۸ بلیون دلار هزینه مستقیم درمان پزشکی آن بوده است (۶). استئوپروز به صورت یک بیماری اسکلتی سیستمیک است که با کاهش توده استخوانی و خراب شدن ریز ساختارهای بافت استخوانی همراه با افزایش سستی استخوان و استعداد به شکستگی مشخص می شود. در سال ۱۹۹۴ یک هیئت خبره از سازمان جهانی بهداشت (WHO) آستانه های دانسیته معدنی استخوان (BMD) را در زنان برای تعریف استئوپروز پیشنهاد کردند که توسط کمیته ویژه بین المللی قابل قبول برای عموم شناخته شده است (۷). بر طبق آن استئوپروز در زنان یائسه به صورت کاهش یا افت دانسیته معدنی استخوان بیش از ۲/۵ انحراف معیار زیر حد میانگین برای بالغین سالم جوان با نژاد و جنس یکسان تعریف می شود (۷و۴).

همراهی میزان BMD و خطر شکستگی در چندین مطالعه کوهورت بزرگ بررسی شده است. نتایج مطالعات روی شکستگی استخوان نشان داده که خطر نسبی (RR) شکستگی لگن به ازای کاهش هر انحراف معیار متناسب با سن در BMD گردن فمور برابر با ۲/۶ است در حالی که خطر نسبی برای ساعد ۱/۵ است.

اصولا شكستگيهاي با انرژي كم را به عنوان شكستگي استئوپروتريك در نظر مي گيرند، بويژه در مورد شكستگيهاي لگن، ساعد و مهره ها. براي افراد استئوپروتريك احتمال شكستگي نسبت به همتهاي نرمال خودشان بيشتر است. اين شكستگيها در ويژگيهاي اپيدميولوژيك معمول شريك هستند: ميزان بروز در زنان بيشتر از مردان است، افزايش تصاعدي با افزايش سن، در مكانهاي با ميزان بالاي استخوان اسفنجي رخ مي دهد (۷). حداقل ۴۰ درصد زنان استئوپروتريك و ۳۰-۱۵ درصد مردان استئوپروتريك در عمر باقيمانده خود يك بار يا بيشتر دچار شكستگي خواهند شد. مسن شدن جمعيت كل جهان مسبب افزايش شديد بروز استئوپروز در زنان يائسه مي باشد (۸ و ۹).

تفاوت جغرافيايي چشمگيري در ميزان بروز شكستگي استئوپروتريك وجود دارد، كه قسمتي از اين ويژگي ممكن است بوسيله تفاوت در اندازه اسكلي قابل توضيح باشد. استئوپروز در آسيائي ها و سفيدپوستان بيشتر و در آفريقاييها و سياه پوستان آمريكايي به مراتب كمتر است (۵). ميزان شكستگي لگن در بين افرادي كه از يك منطقه بودند اما در كشورهاي مختلفي زندگي مي كردند نيز متفاوت است. در اروپا ميزان بروز شكستگي لگن بيش از ۷ برابر از يك كشور تا كشور ديگر متغير است (۷). شواهد نشان مي دهد كه شكستگي هاي استئوپروتريك در بسياري از مناطق جهان به طور قابل ملاحظه اي افزايش يافته است (۵). از جمله در كشورهاي در حال توسعه آسيائي ميزان شكستگي لگن به سرعت در حال افزايش است.

براي مثال در هنگ كنگ كه يك شهر پر جمعيت در چين مي باشد، ميزان شكستگي لگن در حداقل سه دهه اخير ۲۰۰ درصد افزايش داشته است (۷). تفاوت نژاد و جنس نقش بسيار بزرگي در اپيدميولوژي شكستگي ها بازي مي كند. مردان نسبت به

زنان از تراکم استخوانی بالاتری برخوردارند و آمریکایی‌های آفریقایی به طور مشخص در سنین بزرگسالی نسبت به سفیدپوستان BMD بالاتری دارند. این تفاوت‌ها در ارتباط با تاثیر ترکیب بدن یعنی قدرت عضله، توزیع چربی بدن و اندازه بدن است، به همین دلیل شکستگی‌ها در آمریکایی‌های آفریقایی نسبت به سفیدپوستان بویژه سفیدپوستان اروپایی و آسیایی‌ها کمتر اتفاق می‌افتد (۵). در یک مطالعه چند ملیتی در چند کشور آسیایی نشان داده شد که میزان بروز شکستگی لگن به طور مستقیم با بهبود وضعیت اقتصادی متناسب است. با بهبود وضعیت اقتصادی و افزایش سن جامعه، شکستگی لگن به یک مشکل سلامتی اساسی در آسیا خواهد شد. کوپر و همکارانش نشان داده‌اند که تا سال ۲۰۵۰ بیش از نیمی از شکستگی‌های لگن در کل جهان در آسیا رخ خواهد داد. میزان بروز شکستگی لگن همراه با افزایش سن در هر دو جنس به صورت تصاعدي افزایش می‌یابد. گرچه میزان بروز سالیانه در بین مردان جوان مشابه زنان جوان است، این میزان در بین مردان مسن تنها نصف میزان بروز در زنان مسن است (۷). شکستگی لگن با ناتوانی و از کار افتادگی جدی و مرگ و میر فراوان همراه است. زنانی که یک بار دچار شکستگی لگن شده‌اند ۲۰-۱۰ درصد مرگ و میر بالاتری نسبت به میزان مورد انتظار برای سن خودشان است (۱۰).

شکستگی‌های مهره به ندرت توسط پزشکان گزارش می‌شود و بیشتر اوقات نادیده گرفته می‌شود. کمتر از ۱۰ درصد شکستگی‌های مهره به بستری شدن در بیمارستان می‌انجامد (۱۱). مطابق با مطالعات رادیوگرافیکی ۲۶-۱۹ درصد زنان یائسه دچار دفرمیتی در مهره‌هایشان هستند. شکستگی مهره‌ها در آسیایی‌ها مانند زنان سفیدپوست متغیر است، در حالی که شکستگی مهره در آمریکا و آفریقا کمتر معمول است. نسبت

بروز شکستگی مهره در زنان و مردان ۲ به ۱ برآورد شده است.

تغییر در بروز همراه با افزایش سن در مورد شکستگی دیستال ساعد متفاوت از شکستگی لگن و مهره است. افزایش میزان بروز در شکستگی دیستال ساعد از ۴۰ تا ۶۵ سالگی به صورت خطی است و سپس ثابت باقی می ماند. گرچه این میزان در مردان به طور نسبی در ۲۰ تا ۸۰ سالگی بدون تغییر باقی می ماند. نسبت زنان به مردان برای شکستگی ساعد ۱ به ۴ است، که این نسبت بسیار بیشتر از نسبت ۲ به ۱ برای شکستگی لگن و مهره است. دلیل اینکه چرا میزان شکستگی ساعد همراه با افزایش سن به حالت کفه می رسد نامشخص است. یک علت احتمالی عنوان شده این است که زنان مسن دارای راه رفتن کندتر و هماهنگی عصبی عضلانی ناقص تر هستند و به همین دلیل با احتمال بیشتر به پشت می افتند و روی لگن خود فرود می آیند، به عبارت دیگر زنان جوان با گرایش بیشتر با دستهای باز می افتند. تغییرات در میزان بروز شکستگی ساعد متناسب با افزایش سن، هماهنگ با الگوی کاهش توده استخوانی متناسب با افزایش سن می باشد. الگوی جهانی بروز شکستگی ساعد به درستی مشخص نشده است اما شواهد نشان می دهد در آسیای شرقی و سیاه پوستان نسبت به قفقازیها کمتر رخ می دهد (۷). توجه به این نکته مهم است که شکستگی دیستال ساعد یک نشانه حساس و زودرس در مورد شکنندگی اسکلتی در مردان می باشد (۱۲).

شکستگیهای استئوپروتیک درجات مختلفی از موربیدیتی را باعث می شوند. شکستگی دیستال ساعد تنها یک دوره کوتاه مدت را دارد اما شکستگی لگن عدم کارایی بیشتری را همراه دارد. بسیاری از بیماران دچار شکستگی لگن به طور دائم معلول می شوند و بیش از یک سوم این بیماران کاملاً مستقل می شوند (۷). استئوپورز نسبت به بیماریهای معمول که توجه

افراد را به خود جلب می کنند بسیار معمول تر است. احتمال پیشرفت کنسر پستان در جمعیت زنان سفید پوست ۱ به ۹ مشخص شده که پایین تر از خطر ۱ به ۶ برای شکستگی لگن در طول عمر در جمعیت است (۱۳). خطر جمعی شکستگی لگن، مهره ها و ساعد در طول عمر حدود ۴۰ درصد است که برابر با خطر بیماریهای قلبی عروقی می باشد (۱۴). در یک برآورد انجام شده در سوئد احتمال رویارویی مردان بالای ۵۰ سال با شکستگی استئوپروتیک در طول عمر خود ۳۰ درصد بوده که مشابه با احتمال پیشرفت کنسر پروستات می باشد (۱۵ و ۱۶).

۱-۳- پاتوفیزیولوژی

استئوپروز در نتیجه کاهش توده استخوانی ناشی از تغییرات وابسته به سن در فرایند بازسازی استخوان (remodeling) و عوامل خارجی و داخلی تشدید کننده این فرایند ایجاد می شود. اندازه اسکلت با رشد خطی و قرار گرفتن بافتهای استخوانی جدید بر روی سطوح خارجی کورتکس افزایش می یابد. فرایند اخیر تطابق شکل استخوانهای بلند با فشارهای وارده را فراهم می سازد. افزایش تولید هورمونهای جنسی در هنگام بلوغ به منظور بالغ شدن استخوان ضروری می باشد که در اوایل بزرگسالی به حداکثر توده و تراکم می رسد. تغذیه و شیوه زندگی نیز نقش مهمی در رشد ایفا می کنند، هر چند عوامل ژنتیکی از جمله شاخصهای عمده در حداکثر توده استخوانی به شمار می رود (۴).

برای فهمیدن کاملتر پاتوفیزیولوژی مکانیسم از دست دادن استخوان (Bone loss) لازم است که وقایع کلیدی مولکولی و سلولی که در طی یک بازسازی نرمال در بزرگسالی رخ می دهد را مشخص نمود. سلولهای مزانشیمی یا پیش سازهای استئوبلاستی یک سری تمایز را متحمل شده تا اینکه به صورت یک سلول استئوبلاست بالغ با قابلیت تولید ماتریکس و ترشح فاکتورهای رشد به تکامل می رسد. در طی این مراحل تمایز،

سلولهای استرومال یک سری سیتوکانهایی را ترشح می کنند که سلولهای اجداد استئوکلاستها را هدف قرار می دهد و منجر به تمایز سلولهای چند هسته ای از رده ماکروفاژ می شود. وقتی که این سلولها به استئوکلاست تبدیل شدند، قابلیت آنرا دارند که با ترشح آنزیمهایی که ماتریکس را حل می کنند باعث تخریب استخوان شوند. درون ماتریکس چندین فاکتور تروفیک مهم وجود دارد که با تجزیه استخوان فعال شده و هنگامی که وارد محیط استخوان می شوند سلولهای رده استئوبلاست به سمت تمایز سوق داده می شوند و به این ترتیب تخریب استخوانی در کنار تشکیل استخوان یک زوج (couple) را بوجود می آورند.

IL-1، IL-6، TNF- α ، گیرنده فعال کننده فاکتور هسته ای kB (RANKL)، و رسپتور محلول RANKL، استئوپروتگرین (OPG)، توسط پره استئوبلاست در طی فرایند تمایزشان ترشح می شود. RANKL که روی سطح پیش سازهای استئوبلاست بیان می شود و رسپتور RANK آن که روی سطح استئوکلاست است، یک تطابق مناسب را جهت واکنش بین سلولی میسر می کند. اتصال RANKL به RANK در حضور سطح مناسبی از سیتوکاینها، فاکتور تحریک کننده کلونی ماکروفاژ تمایز استئوکلاستها را به سلولهای بالغ تخریب کننده استخوان تحریک می کند. بر عکس این حالت، OPG، که یک پروتئین در گردش خون است و توسط سلولهای استرومال تولید می شود می تواند به RANKL متصل شده و مانع اشغال آن توسط RANK گردیده و بدین وسیله استئوکلاستوژنز کاهش می یابد.

کاهش سطح استروژن در طی یائسگی یا پس از اووفورکتومی منجر به up regulation تمام سیتوکاینهای استرومال بویژه RANKL می شود. برعکس، ترشح OPG سرکوب می شود. این وضعیت منجر به افزایش استئوکلاستوژنز و تسریع تخریب استخوان می شود. چون تشکیل استخوان با تخریب استخوان یک زوج را تشکیل می

دهد تمام واحد بازسازی استخوان فعال می شود. تخریب استخوان یک پروسه سریع است، حدود دو هفته زمان جهت چسبیدن به ماتریکس و حل کردن آن توسط استئوکلاستها کافی است. تشکیل استخوان بسیار پیچیده تر است، بدین معنی که با ترشح سیتوکاینهای محلول، عدم تعادل در بازسازی استخوان رخ داده که به سمت تخریب استخوانی است. در نهایت این عدم تعادل منجر به افزایش تجزیه کلاژن و ماتریکس و ناتوانی در تطابق این کمبود با افزایش تشکیل استخوان می شود. استفاده از استروژن می تواند در از دست دادن استخوان بوسیله OPG و نیز مهار شدن بیان RANKL جلوگیری کند. برای مثال، گلوکوکورتیکوئید اضافه تولید RANKL را تحریک می کند، اما تمایز سلولهای استرومال به رده استئوبلاست نیز مهار می شود. افزایش سن باعث کاهش در چندین فاکتور تروفیک استئوبلاستیک همانند فاکتور رشد شبه انسولینی ۱ (IGF-1) می شود و بدین گونه سرعت تشکیل استخوان جدید با مشکل مواجه می شود.

اگرچه اکثر موارد استئوپروز را می توان تحت عنوان ایدیوپاتیک تقسیم بندی کرد که نتیجه فرایندهای سلولی و مولکولی است که با فقدان استروژن و یا افزایش سن ارتباط دارد، اما لازم است که ابتدا علل ثانویه استئوپروز مدنظر باشد چراکه این اختلالات گاهی با از بین رفتن بیماری زمینه ای قابل برگشت هستند (جدول ۱-۱) (۵).

Table-1-1:Secondary causes of osteoporosis

<p>ENDOCRINE DISEASE</p> <p>Female hypogonadism</p> <p>Hyper prolactinemia</p> <p>Hypothalamic amenorrhea</p> <p>Anorexia nervosa</p> <p>Premature and primary ovaria failure</p> <p>Male hypogonadism</p> <p>Primary gonadal failure</p> <p>Secondary gonadal failure</p> <p>Delayed puberty</p> <p>Hyperthyroidism</p> <p>Hyperparathyroidism</p> <p>Hypercortisolism</p> <p>Growth hormone deficiency</p> <p>Vitamin D deficiency</p> <p>Idiopathic hypercalciuria</p> <p>Diabetesmellitus</p> <p>GASTROINTESTINAL DISEASES</p> <p>Subtotal gastrectomy</p> <p>Malabsorption syndromes</p> <p>Chronic obstructive jaundice</p> <p>Primary biliary cirrhosis and other cirrhoses</p> <p>Alactasia</p> <p>BONE MARROW DISORDERS</p> <p>Multiple myeloma</p> <p>Lymphoma</p> <p>Leukemia</p> <p>Hemolytic anemias</p>	<p>Systemic mastocytosis</p> <p>Disseminated carcinoma</p> <p>CONNECTIVE TISSUE DISEASES</p> <p>Osteogenesis imperfecta</p> <p>Ehlers-Danlos syndrome</p> <p>Marfan's syndrome</p> <p>Homocystinuria</p> <p>DRUGS</p> <p>Alcohol</p> <p>Heparin</p> <p>Glucocorticoids</p> <p>Thyroxine</p> <p>Anticovulsants</p> <p>Gonadotropin-releasing hormone agonists</p> <p>Cyclosporine</p> <p>Tacrolimus</p> <p>Chemotherapy</p> <p>MISCELLANEOUS CAUSES</p> <p>Immobilization</p> <p>Rhumatoid arthritis</p> <p>Renal tumor acidosis</p>
--	--

۱-۴-تشخیص

محتوای معدنی استخوان در بزرگسالان وابسته به کسب حداکثر تراکم استخوانی در طی زمان رشد و از دست دادن استخوان متعاقب آن است، بنابراین BMD پایین منجر به کمبود رشد استخوان، تسریع از دست دادن استخوان یا هر دو می شود. تشخیص و طبقه بندی استئوپروز در زنان یائسه بر اساس BMD می باشد که به صورت امتیاز T (T-score) و یا سابقه شکستگی گزارش می شود (جدول ۱-۲).

Table-1-2: World Health Organization (WHO) definition of osteoporosis

Diagnostic Category	T-score	Bone Mineral Density
Normal	>-1	Within 1 SD of young normal adult
Low bone mass	-1 to -2.5	Between 1 and 2.5 SD below that of a young normal adult
Osteoporosis	<-2.5	>2.5 SD below that of a young normal adult
Severe osteoporosis	<-2.5 and 1 or more fragility fracture	>2.5 SD below that of a young normal adult

سنجش تراکم استخوان جهت تشخیص استئوپروز استاندارد طلایی محسوب می شود و جذب سنجی دوگانه انرژی اشعه x (DXA) تکنولوژی ترجیحی برای این اندازه گیری است. به دلیل سهولت استفاده از این ابزار، میزان کمتر اشعه، و توانایی اندازه گیری BMD در هر دو مکان لگن و مهره DXA معمولترین تکنولوژی در اندازه گیری BMD است. CT اسکن کمیتی (QCT) و اندازه گیری BMD محیطی در بیماریابی و ارزیابی خطر شکستگی سودمند است اما به منظور تشخیص نباید استفاده شود. اگرچه QCT می تواند بین استخوان متراکم و اسفنجی تمایز قائل شود، استفاده از آن به عنوان وسیله بیماریابی

و ارزیابی به دلیل فقدان در دسترس بودن، میزان زیاد اشعه به طور نسبی و قیمت بالا محدودیت دارد (۱۷). تکنیکهای جدید همچون سونوگرافی روشهای مقرون به صرفه تری جهت بیماریابی می باشد. اندازه گیریهای اولتراسوند معمولا در پاشنه انجام می شود و قادر به اندازه گیری نواحی شکستگی استئوپروتیک مثل مهره و لگن نیست. اضافه شدن اولتراسوند به DXA پیشگویی شکستگی را بهبود نداده است (۱۸). در پایین خلاصه ای از تکنیکهای اندازه گیری BMD آمده است:

- اسکلت مرکزی (مهره و لگن): DXA، QCT
- اسکلت محیطی (مچ دست، پاشنه): DXA، QCT، جذب سنجی منفرد انرژی اشعه x، جذب سنجی رادیوگرافیک و سونوگرافی کمیتی (۱۷)

میزان ساخت و تخریب استخوان را می توان به کمک اندازه گیری فعالیت آنزیمی استئوبلاستی یا استئوکلاستی غالب و یا به کمک اجزای ماتریکس استخوان که به درون گردش خون محیطی ترشح می شود و یا از طریق ادرار دفع می شود مورد ارزیابی قرار داد (جدول ۱-۳) (۱۹).

۱-۵- علایم بالینی

شکستگی مهره: شکستگی مهره که به صورت خود به خودی یا با ترومای مختصری رخ می دهد شایعترین مشکل بروز استئوپروز است. سیر بالینی آن متفاوت است، در برخی بیماران تنها یک مهره و برخی چندین مهره درگیر است (۲۰). مهره معمولا پیش از آنکه دچار شکستگی شود بخش زیادی از ساختار ترابکولار خود را از دست داده است. شایعترین مکان شکستگی مهره، در مهره های سینه ای زیر T6 و مهره های کمری است. بسیاری از بیماران بی علامت هستند اما معمولا کمردرد علامتی است که در نهایت به ارزیابی رادیولوژیکی می انجامد. درد در ناحیه کمر و ساکروم در

Table-1-3: Biochemical markers of bone turnover

Formation	Resorption
<ul style="list-style-type: none"> - Total and Bone Specific Alkaline Phosphatase (Bone ALP) - Osteocalcin (OC) - Type 1 collagen extension propeptides (PIPS, PINP) 	<p>Serum/Plasma</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tartrate resistant acid phosphatase (TRAP, 5b isoenzyme) - N-terminal (S-NTX) and C-terminal (S-CTX) CrossLinking telopeptide of type 1 collagen - C-terminal Cross linking telopeptid of type 1 collagen generated by MMPs (CTX-MMP) <p>Urine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pyridinoline (PYR) - Deoxypyridinolin (DPD) - U-NTX - U-CTX - Type 1 collagen helicoidal peptide 620-633 - Galactosyl-hydroxylysine - Hydroxyproline (Hyp)

مقایسه با درد ناحیه سینه ای با احتمال کمتر به عنوان شکستگی مهره مورد ارزیابی قرار می گیرد. کوتاه شدن قد یک معیار حساس است اما کوتاهی قد بدون شکستگی نیز می تواند رخ دهد که به دلیل نازک شدن دیسک مهره ای و تغییرات وضعیتی است. شکستگی چند مهره باعث آسیب شدید می شود، کیفوز و فقدان لوردوز کمری تغییر شکل می دهد و می تواند کمر درد را تشدید کند. آسیب عملکرد دیواره قفسه سینه باعث کاهش ظرفیت هوایی و نیز فشار به محتویات شکمی می گردد. ندرتا در استئوپروز ریشه های عصبی یا طناب نخاعی تحت فشار قرار می گیرد (۲۱ و ۲۲).

شکستگی لگن: شکستگی پروگزیمال فمور از علل مهم مرگ و میر افراد سالخورده است. بسیاری از شکستگیها در گردن فمور یا در پایه تروکانتر بزرگ است و با تروما همراه می باشد هر چند ممکن است این تروما خفیف باشد (۲۳). افزایش بروز شکستگیهای لگن با افزایش سن در نتیجه افزایش میزان افتادن و نیز ادامه یافتن از دست دادن استخوان است. کمبود ویتامین D نیز ممکن است نقش داشته باشد (۲۴). شکستگی لگن معمولاً به صورت جراحی درمان می شود و هزینه های آن قابل توجه است. علاوه بر این عوارض قبل و بعد از عمل جراحی با ۵ تا ۲۰ درصد مورتالیتی همراه است. بسیاری از بیماران مسن نمی توانند به سطح قبلی فعالیت خود برگردند و نیازمند پرستاری در خانه به مدت طولانی می شوند (۲۵).

شکستگی کاليس: شکستگی دیستال رادیوس که از میزان زیادی استخوان ترابکولار تشکیل شده با افتادن به صورت درازکش رخ می دهد. بروز آن در زنان از ۴۰ سالگی افزایش می یابد و ممکن است همراه با از دست دادن استخوان قبل از یائسگی یا پس از آن باشد (۲۶) و با فاکتورهای ژنتیکی نیز همراه باشد (۲۷). برخلاف شکستگیهای لگن و مهره بروز شکستگی کاليس در مردان با افزایش سن افزایش نمی یابد. این نوع شکستگیها معمولاً به خوبی ترمیم می شوند و تنها گاهی مورتالیتی طولانی مدت به جا می گذارند. زنان با یک شکستگی کاليس باید از نظر استئوپروز بررسی شوند و متناسب با آن درمان مقتضی را دریافت کنند (۵).

۱-۶- پیشگیری و درمان

پوکی استخوان به درمان پاسخ می دهد. علاوه بر تغییر در شیوه زندگی همچون بهبود تغذیه و افزایش ورزش، تعداد زیادی درمانهای مناسب قابل تحمل و موثر که به طور چشمگیری خطر

شکستگی را کاهش می دهند وجود دارد. چهار هدف بزرگ در درمان استئوپروز مورد نظر است: پیشگیری از شکستگی، ثابت نگه داشتن یا تحقق افزایش توده استخوانی، تخفیف علایم شکستگیها و تغییر شکل‌های استخوانی، به حد اکثر رساندن فعالیت فیزیکی (۲۸). برای رسیدن به این هدف جراحان عمومی US یک رویکرد به درمان هرمی شکل را ارائه داده اند. پایه این هرم شامل تغییرات الگوی زندگی از جمله دریافت کلسیم و ویتامین D کافی و مراقبت از افتادن و سقوط از بلندی است. سطح دوم شامل توجه کردن به علل ثانویه استئوپروز و درمان نمودن آن است. سطح سوم شامل مداخلات درمانی دارویی جهت بهبود تراکم استخوان و کاهش خطر شکستگی است (۲۹).

۱-۶-۱-فعالیت فیزیکی

فعالیت فیزیکی جهت ساخت استخوان و تداوم در طول عمر لازم است. نشان داده شده که افزایش وزن باعث افزایش مختصری در BMD می شود، اما نه در همه نقاط اسکلت بدن (۳۰).

۱-۶-۲-تغذیه و مصرف ویتامین D و کلسیم تکمیلی

تغذیه خوب و تعادل رژیم غذایی، با کالری کافی جهت رشد طبیعی بسیار مهم است. دریافت کافی کلسیم مهمترین عامل شیوه زندگی در رسیدن به توده استخوانی کافی و حفظ آن مطرح شده است. غلظت سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D با افزایش سن کاهش می یابد و همین موضوع دریافت مواد تکمیلی را ضروری می کند. نشان داده شده که دریافت ترکیبی از ویتامین D تکمیلی با کلسیم با کاهش خطر شکستگی همراه است (۳۱). رژیم توصیه شده مصرف کلسیم ۱۰۰۰ میلی گرم در روز برای زنان و مردان ۵۰ سال و کوچکتر و ۱۲۰۰ میلی گرم در روز در مورد افراد بالای ۵۰ سال می باشد (۳۲). رژیم توصیه شده برای ویتامین D ۴۰۰ واحد در روز برای زنان و مردان سنین ۵۱ تا ۷۰ سال و ۶۰۰ واحد در روز برای افراد

۷۱ سال و بالاتر است (۳۳). زنان در خطر کمبود ناشی از عدم در معرض نور خورشید بودن به میزان کافی باید تا ۸۰۰ واحد در روز ویتامین D دریافت کنند (۳۴).

۱-۶-۳- پیشگیری از سقوط و محافظت از استخوان

تقریباً ۳۰ درصد زنان ۶۰ سال به بالا حداقل یک بار در عمرشان دچار سقوط شده اند (۳۵). افتادن در بیماران استئوپروتیک یا استئوپنیک پیامدهای جدی به همراه دارد، بنابراین پیشگیری از افتادنهایی که باعث شکستگی می شود باید در بیماران ساخورده در اولویت باشد. تمام بیماران استئوپنیک یا استئوپروتیک باید در مورد عوامل خطر سقوط مورد بررسی قرار گیرند. این عوامل خطر شامل سابقه قبلی سقوط، غش کردن یا از دست دادن هوشیاری، ضعف عضلانی، سرگیجه یا مشکل در حفظ تعادل، اختلال بینایی، مصرف داروهای خاص مثل آرام بخشها، فاکتورهای محیطی همچون موانع سر راه و روشنایی ناکافی نیز خطر سقوط را افزایش می دهند (۳۴).

۱-۶-۴- مداخله دارویی

به کمک بیس فسفوناتها، مدولاتورهای انتخابی گیرنده استروژن (SERMs)، کلسی تونین، تری پاراتید و استروژن خطر شکستگی را می توان کاهش داد.

۱-۶-۴-۱- بیس فسفوناتها

آلندرونات (Alendronate): آلندرونات سدیم جهت پیشگیری (۵ میلی گرم روزانه یا ۳۵ میلی گرم هفتگی) و جهت درمان (۱۰ میلی گرم روزانه یا ۷۰ میلی گرم هفتگی) استئوپروز در زنان یائسه اندیکاسیون دارد (۳۵). در مطالعات مختلف تاثیر آلندرونات بر کاهش خطر شکستگی (۳۶ و ۳۷) و افزایش توده استخوانی (۳۵) به اثبات رسیده است.

ریسدرونات (Risedronate) : رسیدرونات سدیم (۵ میلی گرم روزانه و ۳۵ میلی گرم هفتگی) برای پیشگیری و درمان استئوپروز در زنان یائسه اندیکاسیون دارد. همچنین جهت افزایش تراکم استخوان و کاهش بروز شکستگیهای مرتبط با استئوپروز و نیز پیشگیری و درمان پوکی استخوان ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها و بیماری پاژه قابل استفاده است (۳۸).

ایباندرونات (Ibandronate) : ایباندرونات سدیم (۵/۲ میلی گرم روزی یکبار و ۱۵۰ میلی گرم ماهی یکبار) جهت پیشگیری و درمان استئوپروز اندیکاسیون دارد. همچنین در کاهش میزان شکستگیهای مهره ای و حفظ توده استخوانی و کاهش خطر شکستگی در زنان یائسه در معرض خطر استئوپروز اندیکاسیون دارد (۳۹).

زولیندرونیک اسید (Zolindronic acid) : به میزان ۱۵۰ میلی گرم یکبار در ماه جهت پیشگیری و درمان استئوپروز می توان استفاده کرد. تجویز آن به صورت وریدی و در طی ۱۵ دقیقه است. این دارو در درمان آنهایی که قادر به استفاده از بیس فسفوناتهای خوراکی نیستند یا آنهایی که تمایل به دریافت دارو در فواصل طولانی هستند کاربرد دارد. از عوارض آن ایجاد سندرم شبه آنفولانزا است که در ۲۴ تا ۷۲ ساعت ابتدایی دریافت رخ میدهد (۴۰).

۱-۶-۴-۲- مدولاتورهای انتخابی گیرنده

استروژن (SERMs)

رالوکسیفن جهت استفاده در پیشگیری و درمان استئوپروز تایید شده است (۶۰ میلی گرم یکبار در روز). این دارو به عنوان آگونیست استروژن روی متابولیسم استخوان و چربی و به عنوان یک آنتاگونیست استروژن بر پستان و اندومتر اثر می گذارد (۴۱). رالوکسیفن در پیشگیری از دست دادن استخوان در یائسگی و کاهش خطر شکستگیهای مهره ای موثر

بوده است (۴۲). اثرات غیر اسکلتی آن شامل کاهش لیپیدهای سرم و کاهش خطر سرطان پستان در زنان استئوپروتیک می باشد (۴۳). همچنین باعث افزایش خطر ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی ریه به میزان مشابه هورمون درمانی می شود (۴۴).

۱-۶-۴-۳- هورمون درمانی جایگزین

اگرچه هورمون درمانی، توده استخوان را افزایش و خطر شکستگی را در زنان یائسه در معرض خطر پایین کاهش می دهد، افزایش خطر سرطان پستان، سکتة مغزی، وقایع ترومبوزی، و بیماریهای قلبی عروقی همراه با استفاده از استروژن کنژوگه و مدروکسی پروژسترون استات در تحقیقات WHI نشان داده شده است (۴۵ و ۴۶).

۱-۶-۴-۴- تری پاراتید

تری پاراتید در مطالعات در مقایسه با پلاسبو ۵۳ درصد خطر شکستگیهای غیرمهره ای و ۶۵ درصد شکستگیهای مهره ای را کاهش داده است (۴۷ و ۴۸). این داروی آنابولیک برای مصرف به صورت ۲۰ میکروگرم در روز به صورت تزریق زیرجلدی در ران یا دیواره شکم به مدت حداکثر دو سال تایید شده است. این ماده تنها عوارض جانبی کمی از جمله تهوع و سردرد دارد. هیپرکلسمی معمولاً خفیف و گذرا است (۴۸).

۱-۶-۴-۵- کلسی تونین

کلسی تونین پپتیدی است که توسط سلولهای C تیروئیدی ساخته می شود که از تخریب استخوان توسط مهار فعالیت استئوکلاستها جلوگیری می کند. این دارو به صورت اسپری درون بینی استفاده می شود. میزان مصرف آن ۲۰۰ واحد در روز است. این دارو بی خطر است اگرچه برخی بیماران رینیت و ندرتا اپیستاکسی را تجربه کرده اند (۴۵).

۱-۶-۴-۶- استرانتیوم (Strontium)

مصرف استرانتیوم رانلات در دو مطالعه بزرگ در زنان یائسه مورد ارزیابی قرار گرفته است. دیده شده که مصرف

آن خطر شکستگیهای مهره ای و غیر مهره ای را کاهش و در درمان استئوپروز در زنان یائسه نیز موثر است. این دارو عمدتاً در کسانی استفاده می شود که قادر به استفاده از بیس فسفوناتها نیستند. از عوارض آن افزایش خطر تشکیل لخته در سیاهرگ است (۴۶).

۱-۷- C-reactive protein (CRP)

CRP یک پروتئین پلاسمایی است که در طی تکامل ژنتیکی موجودات با همولوگهایی در مهره داران و بی مهرگان حفظ شده که در پاسخ سیستمیک به التهاب شرکت می کند. غلظت پلاسمایی CRP در طی التهاب افزایش می یابد که به عنوان یک عامل تشخیصی در اهداف کلینیکی مورد استفاده قرار می گیرد. CRP یک الگوی مولکولی شناختی قابل باند به اشکال مولکولی خاص است که به طور تیپیک در طی مرگ سلولی و یا در سطح پاتوژن یافت می شود. افزایش سنتز CRP در طی ساعاتی پس از آسیب بافتی یا عفونت بیانگر نقش کمکی CRP در دفاع میزبان است و اینکه آن بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی می باشد. اخیراً یک ارتباط بین افزایش خفیف آن و حوادث قلبی عروقی در آینده شناسایی شده است. CRP اولین بار در طی مطالعه بر روی بیماران با عفونت پنوموکوکی شناسایی شد. سرمهای فراهم شده از این بیماران در طی فاز حاد بیماری شامل یک سری پروتئین بود که می توانست پلی ساکارید C استخراج شده از دیواره سلولی پنوموکوک را رسوب دهد. ۴۰ سال بعد یک لیگاند اختصاصی برای CRP در پلی ساکارید C پنوموکوک همانند فسفوکولین، بخشی از تکوئیک اسید دیواره سلولی پنوموکوک را تشخیص دادند. تا کنون چندین لیگاند دیگر برای CRP مشخص شده است، به علاوه در تقابل لیگاندهای گوناگون، CRP می تواند مسیر کلاسیک کمپلمان را فعال کند، تحریک فاگوسیتوز کند و به رسپتورهای ایمونوگلوبین باند شود. در انسان ممکن است سطح

پلاسمایی CRP به سرعت بالا می رود و مقدار آن پس از یک تحریک التهابی حاد، که به طور رفلکسی تولید آن توسط سلولهای کبدی افزایش می یابد، به ۱۰۰۰ برابر یا بیشتر برسد. القای CRP بخشی از یک شکل بزرگ از بروز ژن کبدی در طی وضعیت التهابی است. در پاسخ فاز حاد سنتز بسیاری از پروتئینهای پلاسما افزایش می یابد در صورتی که سنتز تعداد کمی از پروتئینها - که بخش قابل توجهی از آن آلبومین است - کاهش می یابد. حداقل ۴۰ درصد پروتئینهای پلاسمایی جزو پروتئینهای فاز حاد تعریف شده اند. تغییرات پلاسمایی حداقل ۲۵ درصد از آنها بعد از یک محرک التهابی رخ می دهد. القای CRP در هپاتوسیتها عمدتاً در سطح رونویسی توسط IL-6 تنظیم می شود که این اثر می تواند توسط IL-1 تقویت شود. از نظر ساختار CRP شامل پنج پروتومر یکسان با ارتباط غیرکووالانس است که به طور قرینه اطراف یک سوراخ مرکزی چسبیده اند. واژه Pentraxins بری توصیف یک خانواده از پروتئینهای مرتبط با این ساختمان بکار می رود. هر پروتومر دارای یک منطقه قابل شناسایی با یک جایگاه باند شدن فسفوکولین است که دارای دو یون کلسیم یکسان نزدیک به قسمت آگریز است. CRP در پاسخ به تروما، التهاب و عفونت در طی ۳ تا ۶ ساعت در خون افزایش یافته و ۳۶ تا ۵۰ ساعت بعد به حداکثر خود رسیده، آنگاه ۳ تا ۷ روز بعد به مقدار نرمال خود برمی گردد. از آنجا که پس از برطرف شدن محرک به سرعت افت می کند لذا نشان دهنده یک عفونت اخیر می باشد و نه عفونت مزمن.

اگرچه اغلب جمعیت آمریکا دارای سطح پلاسمایی CRP کمتر از ۳mcg/ml هستند، سطح CRP در گردش زیر ۱۰ mcg/ml به عنوان یک چیز با اهمیت بالینی کم ملاحظه می شده است. در طی سالهای اخیر حجم زیادی از مطالعات یک ارتباط بین افزایش خفیف سطوح پلاسمایی CRP ۱۰-۳ mcg/ml و میزان خطر پیشرفت

بیماریهای قلبی عروقی، سندرم متابولیک، و سرطان کولون را ثابت کرده اند. این طور احساس می شود بسیاری از این شرایط دارای یک سطح پایین از التهاب مزمن مخفی هستند که توسط این افزایش خفیف منعکس می شود. همچنین گزارش شده که افزایش خفیف سطح CRP در ارتباط با یک سری از شرایط بالینی است که در ارتباط با التهاب نمایان نمی شوند و علاوه با چند ژنی بودن CRP و ژنهای دیگر نژاد و قوم، الگوهای مختلف غذایی و چاقی در ارتباط است (۴۹).

۸-۸-۱ CRP و استئوپروز

اگرچه استئوپروز دقیقاً به عنوان یک اختلال ایمنولوژیک مطرح نشده است، داده های اخیر بیانگر همپوشانی مسیرهای بین بیولوژی استخوان و بیولوژی التهاب می باشد (۵۰). سیتوکاینهای پیش التهابی معینی نقش بالقوه مهمی در فرایند بازسازی استخوان نرمال و هم در پاتوژنز استئوپروز در یائسگی و اواخر عمر ایفا می کنند (۵۱). برای مثال IL-6 تمایز و فعال شدن استئوکلاست را پیش می برد (۵۲). این سیتوکاین در پاتوژنز بیماریهای متابولیک استخوانی مختلف از جمله استئوپروز پس از یائسگی، بیماری پاژه و استئوپروز ناشی از بدخیمی های خونی نقش دارد (۵۳). IL-1 یکی دیگر از محرکهای بالقوه تخریب استخوانی است که با تسریع از دست دادن استخوان در استئوپروز ایدیوپاتیک و پس از یائسگی ارتباط دارد (۵۴ و ۵۵). TNF-a در تخریب استخوان ناشی از تومور و استئوپنی غیروابسته به تومور شرکت دارد (۵۶). داروهای ضد TNF که به طور معمول در درمان چندین اختلال ایمنولوژیکی استفاده شدند در جلوگیری و یا بازگرداندن سیستمیک از دست دادن استخوان همراه با بیماری سودمند بوده اند، چراکه هم استخوان و هم پروسه التهابی را هدف قرار می دهند (۵۷). تولید IL-1، IL-6 و TNF-a توسط مونوسیت های خون محیطی همبستگی مثبتی با تخریب

استخوانی یا از دست دادن توده استخوان در مهره ها در زنان سالم پیش یائسه و یائسه داشته اند (۵۸).

۲- بیان مسئله

پوکی استخوان و اختلالات استخوانی همراه و پیامدهایی چون شکستگیهای استخوان یک مشکت سلامت عمومی بزرگ اغلب در جوامع غرب بویژه در افراد مسن می باشد. شکستگیهای ناشی از فقدان مقاومت استخوان می تواند منجر به درد و تحمل پیامدهای مرگ و میر حاصل از آن شود. درمانهای دارویی برای بیماران جهت کاهش بروز شکستگی در دسترس هستند، با این حال این داروها عموماً در مقطعی که نشانه های خطر بالای شکستگی استخوان یا سابقه شکستگی قبلی وجود داشته باشد تجویز می شود. در این صورت دارو درمانی یک روش پیشگیری از شکستگی در آینده می باشد. تستهایی که در حال حاضر برای تشخیص وضعیت استخوان استفاده می شوند اندازه گیری تراکم معدنی استخوان (BMD) به کمک وسایل رادیولوژیکی و اندازه گیری مارکرهای تخریب و ساخت استخوان در خون یا ادرار می باشد. اگرچه این تستها سودمند هستند نمی توانند به روشنی جمعیت در معرض خطر بالا را که باید به شکل پیشگیرانه درمان بگیرند را شناسایی کنند. آنها همچنین فاقد دقت کافی جهت تشخیص افراد در معرض خطر در مراحل اولیه هستند.

CRP پیش از این به عنوان معیار تعیین کننده خطر حمله قلبی در آینده و مرگ ناگهانی و بیماری ایسکمیک قلبی مورد استفاده قرار می گرفته است. این روش به عنوان یک معیار تعیین کننده خطر شکستگی استخوان که احتمالاً بیانگر یک اختلال استخوانی باشد در مطالعات بسیار محدودی مورد بررسی قرار گرفته است. این اندازه گیری دیدگاهی را به دست می دهد و بنابراین ممکن است نشانه ای از اختلال در قدرت استخوان باشد. اندازه گیری CRP را می توان به عنوان

یک معیار وضعیت استخوان و معیار خطر شکستگی استخوان
مدنظر قرار داد.